Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber einen aus der Mandragorawurzel extrahierbaren fettähnlichen, auf Frösche stark giftigen Körper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Schaurer
Medizinalpraktikant aus Freckenfeld.

München, 1912.
Kgl. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber einen aus der Mandragorawurzel extrahierbaren fettähnlichen, auf Frösche stark giftigen Körper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Karl Schaurer
Medizinalpraktikant aus Freckenfeld.

München, 1912.
Kgl. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Von klinischer Seite her (Prof. Dr. Klein, München) kam die Anregung, das Extrakt der Mandragorawurzel auf seine therapeutische Verwendbarkeit zu prüfen. Dr. M. Winkel, München, stellte nun dem Institute ein alkoholisches Fluidextrakt zur Verfügung zwecks pharmakologischer Untersuchung, über die hier berichtet werden soll. Der eigentlichen Untersuchung möchte ich jedoch einige Angaben über Botanik, Geschichte und pharmazeutische Chemie der Mandragorawurzel vorausschicken.

I. Zur Botanik.

Die Mandragora ist in verschiedenen Arten (am verbreitetsten sind Mandragora officinalis, vernalis und autumnalis) im Mittelmeergebiet, besonders in Sicilien und Tunis heimisch. Sie gehört in die Familie der Solaneen, die uns neben der Kartoffel, der allbekannten Kulturpflanze, auch mehrere offizinelle Drogen liefert, wie Fol. Belladonnae, Herb. Hyscyami und Stramonii. Botanisch steht die Mandragora der Atropa Belladonna am nächsten. Bei beiden Arten finden wir eine sympetale, nach der Fünfzahl aufgebaute schmalglockige Blüte. Die Farbe der Mandragorablüte ist entweder grünlichweiss, gelb oder violett. Bei Atropa wie bei der Mandragora geht aus dem zweifächerigen Fruchtknoten eine vielsamige Beere hervor, deren Samen einen stark gekrümmten Embryo bergen. Während jedoch bei Belladonna die Blüten einzeln in den Winkeln der grossen, ovalen bis lanzettlichen, wechselständigen Blätter verteilt sind, stehen sie bei Mandragora zahlreich an einem blattlosen Stiel, der aus der grundständigen Blattrosette hervorgeht.

Ihre Hauptbedeutung erlangte die Mandragora durch ihren charakteristischen Wurzelstock. Die Wurzel besteht aus einer spindelförmigen, etwa 30—40 cm langen und im Querdurchmesser etwa 5—8 cm dicken, saftigen Rübe. Die äussere Schicht ist von dunkelbrauner bis braunschwarzer Farbe. Innen erscheint die Wurzel auf dem Querschnitt zunächst weiss, nimmt aber beim Trocknen einen grauweissen Farbenton an. Da die Nebenwurzeln nur spärlich vorhanden und schwach entwickelt sind, die Hauptwurzel sich schliesslich in zwei, seltener drei Zipfel teilt, so kann man die Pflanze mit einiger Phantasie als menschenähnliches Gebilde auffassen, wobei den Blättern die Rolle eines Haarschopfes zufällt. Diesem rein äusserlichen Umstande verdankt die Mandragora die Bedeutung, die sie als Liebes- und Zaubermittel im Laufe der Zeit erlangt hat.

II. Zur Geschichte.

Der Aberglaube, der sich mit der Mandragorawurzel verknüpft, hat mitunter die abenteuerlichsten Formen angenommen. Schon Pythagoras (580—500 v. Chr.) soll die Wurzel mit dem Epitheton „Ἀνθρωπόμορφος“, d. h. Menschengestaltige, belegt haben. Jedoch scheint der Aberglaube, der sich mit der Mandragora beschäftigt, zeitlich noch viel weiter zurückzugehen. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es sich schon bei dem Zaubertrank der Kirke (Od. X, 302 ff.) um einen Auszug aus dieser Wurzel gehandelt hat. Andererseits wird auch angenommen, dass Odysseus die Wurzel von Hermes als Talisman gegen die Zauberkünste der Kirke erhalten habe.

In der Bibel wird berichtet, dass sich Laban, der Schwiegervater Jakobs, aus der Wurzel Hausgötzen geschnitzt habe. Rahel, seine jüngere Tochter, soll sie ihm gestohlen haben, um damit die Neigung ihres Schwagers Jakob zu gewinnen. Lea, Jakobs erste Frau, liess sich von ihrem Sohn Ruben zur Erntezeit „Dudain“, wie die Wurzel in dem ersten Buch Moses

genannt wird, vom Felde bringen, um dadurch sich die Neigung ihres Mannes zu erhalten und Kindersegen zu erlangen.

Von älteren Schriftstellern, die sich ausser dem eingangs erwähnten Pythagoras mit der Wurzel befassen, mögen noch Erwähnung finden Hippokrates und Aristoteles, der ihr eine beruhigende, in stärkerer Dosis in Raserei ausartende Wirkung zuschreiben, Wirkungen, die wir auch bei Vergiftung mit anderen Solaneen beobachten.

Theophrast gibt in seinem Werke „Historia plantarum“ zum erstenmal eine Beschreibung, wie man die Pflanze gewinnen könne. Er empfiehlt, mit einem Schwerte drei Kreise um sie zu ziehen, viel von erotischen Dingen hierbei zu reden und sie schliesslich mit nach Westen gewandtem Gesicht auszureissen.

Dioscorides gibt in seiner „Materia medica“ eine Beschreibung der Pflanze und erwähnt ihre Verwendung zu Liebestränken. Nach Galen wurden jährlich grosse Mengen Mandragoraextrakt und Mandragorawein von Kreta nach Rom ausgeführt.

Weiterhin beschäftigen sich mit ihr die römischen Schriftsteller Columella, der die Mandragora in seiner Schrift „De re rustica“ als Planta semihominis bezeichnet, und Plinius, der Ältere, in seinem Werke „Historia naturalis“. Beide schliessen sich in ihren Ausführungen an Theophrast an.

Aelian berichtet, dass man bei Todesgefahr die Pflanze nicht berühren dürfe. Zunächst müsse man den Standort, den man daran erkenne, dass die Blüte in der Nacht leuchte, ausfindig zu machen suchen. Hat man sich auf diese Weise genau orientiert, so begibt man sich am frühen Morgen mit einem hungrigen, vollständig schwarzen Hund nach dem Orte, bindet das Tier mit einem Strick an der Pflanze fest und hält ihm ein Stück Fleisch vor, auf welches der Hund vom Hunger getrieben losstürzt und so die Wurzel herausreisst, während er selbt dabei tot zu Boden fällt.

Im Mittelalter, wo überhaupt der Aberglaube in allen möglichen Variationen in Blüte stand, wurde der Mythus, der sich um den Alraun, wie die Wurzel zu jener Zeit in deutschen Gauen genannt wurde, gesponnen hatte, noch weiter ausgebaut. Von besonderer Güte war z. B. nach damaliger Auffassung ein Alraun, der unter einem Galgen gewachsen war, an dem vorher ein Dieb oder ein unschuldiger Jüngling sein Leben ausgehaucht hatte. Weiterhin wurde Nachdruck darauf gelegt, dass der Gerichtete ein unbefleckter Jüngling war, aus dessen Samen dann der Alraun hervorgesprosst sein sollte. Aus diesem Grunde wurde dem Alraun auch vielfach der Name Galgenmännchen beigelegt.

Seiner wunderlichen Entstehungsgeschichte entsprechend, war natürlich die Kraft und die Wirkung, die einem solchen Alraun innewohnte, geradezu unbezahlbar. Es ist ganz erstaunlich, wie tief dieser Aberglaube auch in den gebildeten Ständen bis in die höchsten Kreise hinein Wurzel gefasst hatte. Von seinem Besitze versprach man sich die unglaublichsten Dinge. Der Eigentümer galt als ein mit allen irdischen Glücksgütern gesegneter Mensch, dem das Glück auch in allen Lagen des Lebens treu blieb. Sein Haus blieb verschont von Seuchen und Krankheit, der gleiche Schutz widerfuhr auch seinem Viehstand. Der Alraun brachte Kindersegen, sobald er erwünscht war, verhinderte ihn, wo er nicht erwünscht war. Er schützte vor Gewitterschlägen und Behexung, brachte Glück in Prozessen, die stets zu Gunsten seines Besitzers entschieden wurden. Legte man Geld in einen Schrank, in dem sich die Alraunwurzel befand, so verdoppelte es sich in kurzer Frist. In die Nähe des Weines gebracht, verhinderte er diesen am Sauerwerden. Jungen Mädchen machte er, im Schuh getragen, ihre spröden Liebhaber gefügig. Die mythische Vorstellung, die man sich von der Wirkung des Alraun gemacht hat, führte vielfach zu einem wahren Kultus. Er wurde jede Woche in

Rotwein gebadet und gewaschen, wie ein Kind gepflegt. In Samt und Seide gekleidet wurde er dann in einem Kästchen aufbewahrt. Der zum Waschen verwendete Wein soll, Kreissenden verabreicht, diesen gute Dienste geleistet haben.

Bei den Erwartungen, die man sich von dem Besitze des Alraun machte, war es nicht zu verwundern, dass sich schliesslich ein höchst schwunghafter und einträglicher Handel mit der Wurzel entwickelte. So soll Kaiser Rudolf II. 100 Taler für eine Alraunwurzel bezahlt haben, eine für damalige Zeiten recht ansehnliche Summe. Es gab Leute, die den Alraunhandel gewerbsmässig betrieben und hierbei ein reichliches Auskommen hatten. Freilich nahmen es die Mehrzahl dieser Leute mit der Ehrlichkeit nicht allzu genau. Vielfach wurden Fälschungen untergeschoben, so vor allem die Bryoniawurzel, die Wurzel der bei uns an Hecken und Zäunen allenthalben häufigen Zaunrübe. Diese Wurzel besitzt ohnehin schon eine gewisse Ähnlichkeit mit der der Mandragora, um aber der Menschengestalt, die man vorzutäuschen wünschte, etwas nachzuhelfen, wurde sie mit dem Messer zurechtgeschnitzt; die Behaarung wurde durch Gerstenkörner, die an den betreffenden Stellen eingesetzt und zum Keimen gebracht wurden, nachgeahmt.

Nachdem das Christentum seinen Siegeszug durch die alte Welt gehalten hatte, wurde der Alraun allgemein mit der Hölle und mit den Mächten der Finsternis in Verbindung gebracht. Man war überzeugt, dass sein Besitzer mit den Geistern des Satans Beziehungen unterhielt. Der Besitz des Alrauns wurde dementsprechend mit den schwersten Strafen belegt und konnte so sehr unangenehme Folgen nach sich ziehen. So soll z. B. in dem Prozess gegen die Jungfrau von Orléans, Jeanne d'Arc, von dem Gerichtshof ernsthaft die Frage erörtert worden sein, ob sie in dem Besitze eines Alraun sei.

Weiterhin spielt die Wurzel in den Dramen Shakespeares eine nicht unbedeutende Rolle. Auch Goethe erwähnt den

Alraun im zweiten Teil seines Faust. Lafontaine hat eine Erzählung „La Mandragore“ geschrieben. In neuester Zeit ist auch ein Lustspiel „Mandragola“, eine Übersetzung und Neubearbeitung von Machiavellis gleichnamigen Werke auf der Bühne erschienen. Zum Schlusse möge noch erwähnt werden die Novelle „Mandragora“ von La Motte-Fouqué.

III. Zur Chemie der Bestandteile.

Mit der chemischen Untersuchung der Solaneenalkaloide im allgemeinen befassten sich vor allem Ladenburg in Breslau, Hesse in Stuttgart und Gadamer unter der Leitung von Schmidt, Marburg. Die Mandragorawurzel unterzog Ahrens einer Untersuchung; er isolierte einen von ihm als Mandragorin bezeichneten Körper, der sich jedoch nach den Untersuchungen, die Wentzel im Berliner pharmazeutischen Institute unter Thoms ausführte, als ein im wesentlichen aus Hyoscyamin bestehender Körper herausstellte. Wentzel war es gelungen, aus Mandragorawurzel die Alkaloide, Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin und endlich ein α-Metoxy-Methylpiperidin nachzuweisen. An alkaloidfreien Körpern isolierte er eine Verbindung der Formel $C_{22}H_{40}O_2$, Myristinsäure, ein Phytosterin Chrysatropasäure und Glukose. Schliesslich hat Hesse noch Pseudohyoscyamin und einen Körper von der Formel $C_{15}H_{19}O_2N$ gefunden, den er als Alkaloid ansprach und Mandragorin benannte.

IV. Zur Pharmakologie.

Die pharmakologische Wirkung der Wurzel ist noch sehr wenig untersucht. In den Toxikologien von Kobert und Kunkel wird nur kurz darauf hingewiesen. Die Wirkung entspreche derjenigen von Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin.

V. Eigene Versuche.

a) Beschaffung der Wurzel. Das bereits eingangs erwähnte, von Dr. Winkel dem Institute übergebene Fluidextrakt war zu ausgedehnten Untersuchungen nicht ausreichend. Wir mussten daher selbst an die Bereitung eines Auszuges gehen. Da die Wurzel im Handel jedoch nicht zu haben war, wandte ich mich an Herrn Prof. Dr. Buscalioni in Catania, Direktor des dortigen botanischen Instituts und Gartens, der die Liebenswürdigkeit hatte, mir ein grösseres Quantum davon zu beschaffen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte. Herr Prof. Buscalioni hielt die Wurzel als die von Mandragora officinalis, erklärte aber ausserdem, dass es sehr schwierig sei, aus der Wurzel allein eine Trennung vorzunehmen zwischen Mandragora officinalis und Mandragora vernalis.

Die Wurzel wurde zunächst etwas gereinigt, zu dünnen Scheiben zerschnitten, scharf getrocknet und hierauf im Stahlmörser zu mittelfeinem Pulver zerstossen. Ich erhielt auf diese Weise etwas über 3 kg staubtrockene Wurzel.

b) Gesamtalkaloidgehalt der Wurzel. Zur quantitativen Feststellung des Alkaloidgehaltes wurden nach den Methoden des deutschen Arzneibuches 12 g Wurzel, die nochmals aufs feinste gepulvert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet war, in ein Arzneiglas gebracht und mit 30 g Chloroform, 90 g Äther und 10 ccm officineller Natronlauge versetzt. Diese Mischung blieb unter häufigem Umschütteln drei Stunden stehen. Nun wurde das Pulver durch Umschütteln zusammengeballt, nachdem es zu diesem Zweck mit etwas Wasser versetzt worden war. Von der über der Wurzel stehenden klaren Flüssigkeit wurden nach Ablauf einer Stunde 100 g abfiltriert und auf die Hälfte eingedampft. Der verbliebene Flüssigkeitsrückstand wurde sorgfältig in einen Scheidetrichter

gebracht, das Kölbchen mit je 5 ccm Chloroform-Äthermischung 1 : 3 dreimal nachgespült und mit 25 ccm $\frac{n}{10}$-Salzsäure kräftig durchgeschüttelt. Die Alkaloide gehen hierbei aus der Chloroform-Ätherlösung in die saure Lösung über, die man nach vollständiger Klärung durch ein angefeuchtetes Filter gehen lässt, den Rückstand noch dreimal mit je 10 ccm Wasser behandelt und die vereinigten filtrierten Flüssigkeiten auf 100 ccm bringt.

Diese saure Alkaloidlösung wurde nun mit Hämatoxylin versetzt und mit $\frac{n}{10}$-Natronlauge zurücktitriert. Hiebei wurden verbraucht 23,7 ccm $\frac{n}{10}$-Natronlauge. Da 25 ccm $\frac{n}{10}$-Salzsäure zugesetzt worden waren, wurden also von den Alkaloiden gebunden:

$$25—23{,}7 = 1{,}3 \text{ ccm } \frac{n}{10}\text{-Salzsäure.}$$

Nach der von dem Deutschen Arzneibuch für Belladonnaextrakt zugrunde gelegten Zahl entspricht jeder ccm $\frac{n}{10}$-Salzsäure 0,028927 g Alkaloid. Legt man nun diese Zahl auch für die Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Mandragorawurzel zugrunde, so erhält man, da 12 g Wurzel mit 120 g Chloroform-Äther ausgeschüttelt und hievon 100 ccm entsprechend 10 g Wurzel abfiltriert wurden, folgenden Gehalt in 100 g Wurzel:

$$1{,}3 \cdot 0.^{v}\,28927 \cdot 10 = 0{,}376011.$$

Der gefundene Alkaloidgehalt von 0,376 % entspricht den in der Literatur für Mandragora angegebenen Werten. Die geringen Abweichungen, die zwischen allen Angaben bestehen, dürften einerseits mit dem Standort der Pflanze, andererseits mit der Jahreszeit, in der die Wurzel gesammelt wurde, in Verbindung zu bringen sein.

c) Giftigkeit des Fluidextraktes bei Fröschen. Fröschen injiziert zeigte das Extrakt eine sehr hohe Giftigkeit. Schon die geringe Dosis von nur 0,12 ccm wirkte sicher tödlich. Als ich infolgedessen daranging, das Fluidextrakt mit Wasser zu verdünnen, trübte es sich, ebenso bei Verdünnung mit 96%igem Alkohol. Wurde 1 ccm Extrakt zunächst mit 4 ccm 96%igem Alkohol verdünnt, so entstand, trotzdem es sich um ein alkoholisches Extrakt handelte, ein reichlicher gelbbrauner Niederschlag, der leicht abfiltriert werden konnte. Nach weiterem Zusatz von 5 ccm Wasser entstand neuerdings ein Niederschlag und die Lösung verwandelte sich in eine milchige Emulsion, auf deren Oberfläche fettig glänzende, stark lichtbrechende Tröpfchen herumschwammen. Beim Filtrieren gingen die emulgierten Anteile rasch durch das Filter, während der gleichzeitig entstandene gröbere Niederschlag zurückgehalten wurde. Von dem milchigen Filtrat, das einer Lösung von $^1/_{10}$ Extrakt entsprach, wurde nun injiziert:

Versuch I. 4 Uhr nachmittags.

Frosch (♀ 66 g) injiziert 0,5 ccm.

Das Tier zeigt bald nach der Injektion deutliche Erstickungssymptome, atmet mit weit geöffnetem Mund, macht im ganzen einen schwer kranken Eindruck, erholt sich jedoch bis zum nächsten Morgen.

Versuch II. 5 Uhr nachmittags.

Frosch (♀ 61 g) injiziert 0,75 ccm.

Bald nach der Injektion Parese in beiden Beinen, kommt trotz grosser, krampfartiger Anstrengungen nur schwer von der Stelle, Erstickungserscheinungen wie im vorhergehenden Versuch; morgens 9 Uhr tot.

Nachdem sich in den beiden letzten Versuchen trotz der Füllung mit Alkohol und Wasser das Extrakt unverändert wirksam erwies, schien in diesem Verfahren ein Weg angezeigt, der zu einer weiteren Isolierung des wirksamen Prinzips führen

konnte. Es wurden daher 5 ccm Extrakt mit 25 ccm Alkohol (96%) verdünnt, gehörig geschüttelt, von dem entstandenen Niederschlag nach 4—5 Stunden abfiltriert und letzterer mehrmals mit Alkohol nachgewaschen. Der Filterrückstand wurde in Wasser gelöst und einem Frosch injiziert, hinterliess aber keinerlei sichtbare Wirkung. Damit bestätigte sich von neuem, daß die wirksame Substanz nicht in Wasser überging.

Das Filtrat wurde nun vorsichtig auf dem Wasserbad bis zu dem ursprünglichen Volumen von 5 ccm eingeengt. Hiervon injiziert:

Versuch III. 10 Uhr vormittags.
Frosch (♀ 70 g) 0,5 ccm subkutan.
Am nächsten Morgen tot.

Versuch IV. 10 Uhr vormittags.
Frosch (♀ 51 g) 0,09 ccm.
Zeigt bald Paresen in den Extremitäten, besonders in den hinteren, Krämpfe, Atemnot. Erholt sich aber wieder.

Versuch V. 11 Uhr vormittags.
Frosch (♀ 59 g) 0,12 ccm.
Zeigt bald nach der Injektion Paresen in den Beinen, wirft sich aber trotzdem durch krampfartige Bewegungen in der Schale umher, atmet rasch bei offenem Rachen, auf den Rücken gelegt, kann sich das Tier nicht mehr umdrehen. Am nächsten Morgen liegt es tot in der Schale.

Somit war, trotzdem eine grosse Menge von Stoffen, die das Fluidextrakt enthielt, durch Alkohol ausgefällt waren, die Giftigkeit für Frösche unvermindert erhalten. Die niederste letale Dosis für Frösche liegt bei 0,1 ccm Fluidextrakt.

d) Allgemeine Charakterisierung und Giftigkeit der mit Alkohol extrahierten Stoffe. Es wurden nach dem Stas-Ottoschen Verfahren 200 g gepulverte Wurzel nach Befeuchtung mit Wein-

säurelösung und 24stündigem Stehen mit 96%igem Alkohol auf dem Wasserbade mit Rückflusskühler eine Stunde lang ausgezogen, dann nach Abguss des Alkohols und Wiederholung dieser Prozedur, die alkoholischen Auszüge am Wasserbad eingedampft. Wieder mit Alkohol — diesmal jedoch mit absolutem — extrahiert und von neuem eingedampft, verbleibt ein zähdickflüssiges Extrakt, das sich teilweise in Wasser löst. Wird der wässerige Auszug mit Äther ausgeschüttelt, so ist im Äther weder Alkaloid nachzuweisen (negative Vitalische Reaktion, die für Tropeine charakteristisch ist), noch eine für Frösche irgendwie giftige Substanz.

Die wässerige Lösung selbst ergibt die Alkaloidreaktion, Giftigkeit gegen Frösche zeigt sie nicht, da diese Tierart gegen Tropeine, wie spätere Versuche zeigen werden, grosse Widerstandsfähigkeit besitzt. Wird der in Wasser ungelöste Anteil des Extraktes geprüft, so erweist es sich, wie schon aus der Darstellung hervorgeht, als löslich in Alkohol. Diese alkoholische Lösung, die kein Alkaloid mehr enthielt, zeigte sich nun als stark giftig gegen Frösche, gerade wie ein auf gewöhnliche Weise hergestelltes alkoholisches Fluidextrakt.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass in der Wurzel neben den Alkaloiden ein für Frösche sehr giftiger, in Wasser unlöslicher, in Alkohol dagegen löslicher Bestandteil vorhanden sein muss.

e) **Kontrollversuche über Giftigkeit von Alkohol, Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin für Frösche.** Infolge der Wasserunlöslichkeit des einen sehr giftigen Körpers mussten alkoholische Lösungen zur Injektion benutzt werden. Es waren also Kontrollversuche mit Alkohol anzustellen. Ferner tauchte als nächste die Frage auf, ob nicht die Giftigkeit von den im Extrakt vorhandenen Tropeinen abhänge, weshalb hier Versuche mit reinen Alkaloidlösungen folgen sollen.

VI. Versuch (Alkohol) 4 Uhr nachmittags.

Frosch (70 g ♀) 1 ccm Alkohol 50 %ig subkutan.

Wird rasch nach der Injektion ruhig und erscheint etwas matt. Morgens 9 Uhr vollständig erholt.

VII. Versuch 4 Uhr nachmittags.

Frosch (65 g ♀) 1 ccm 90 %igen Alkohol.

Wird nach der Injektion ruhig, liegt platt auf dem Bauch Morgens 9 Uhr vollständig erholt.

Diese beiden Versuche zeigen, dass die mit den Extraktivstoffen injizierten Alkoholmengen — es wurden immer höchstens 0.5 ccm 96 %igen Alkohol injiziert — die Frösche nicht töten können. Außerdem war das Bild ein völlig anderes, als das nach Extraktinjektionen beobachtete.

Versuch VIII. 10 Uhr vormittags Hyoscyamin.

Frosch (60 g ♂) erhielt 0.5 ccm einer 2 %igen Lösung von Hyoscyamin in 50% Alkohol, somit 0,01 g Hyoscyamin.

4 Uhr nachmittags vollständig erholt.

Versuch IX. 10 Uhr vormittags.

Von der gleichen Lösung injiziert.

Frosch (62 g ♀) 1 ccm (= 0,02 Hyoscyamin).

Liegt zunächst schlaff in der Schale, erholt sich jedoch wieder bis zum nächsten Morgen.

Versuch X. 10 Uhr vormittags Scopolamin.

Frosch (77 g ♀) erhält 1 ccm einer 1 %igen Lösung von Scopolamin hydrobromic. mit 50 %igem Alkohol = 0.01 g Alkaloid.

Zeigt bald nach der Injektion Parese des linken Beines, ist matt, sonst keinerlei Erscheinung. Nachmittags 2 Uhr erholt.

Versuch XI. 4 Uhr nachmittags.

Frosch (80 g ♀) erhält 1 ccm einer 2 %igen Lösung. Somit injizierte Menge des Alkaloids 0,02 g.

Etwas träger als ein normaler Frosch; am nächsten Morgen jedoch erholt.

Versuch XII. 4 Uhr nachmittags.

Frosch (63 g ♀) erhält 1 ccm einer 10 %igen Lösung. Somit injizierte Menge des Alkaloids 0,1 g.

Zeigt bald nach der Injektion schwere Lähmungserscheinungen, bleibt auf den Rücken gebracht ruhig liegen, erholt sich jedoch bis zum nächsten Morgen.

Versuch XIII. 10 Uhr vormittags Atropin.

Frosch (69 g ♀) erhält 1 ccm einer 4 %igen Lösung von Atropin. sulfur. mit 50 %igem Alkohol = 0,04 g.

Nach einer halben Stunde schwere Vergiftung, liegt platt da, bleibt auch auf dem Rücken liegen, Atmung sehr langsam, erholt sich jedoch bis zum nächsten Morgen.

Versuch XIV. 10 Uhr vormittags.

Frosch (62 g ♀) erhält 1 ccm einer 5 %igen Lösung = 0,05 g Atropin. Bereits nach fünf Minuten schwere Störungen, nach eineinhalb Stunden liegt das Tier wie leblos da, nur noch reflektorische Zuckungen und vereinzelte Atemzüge. Nach vier Stunden tot.

Diese Versuche ergaben eine verhältnismäßig hohe Toleranz der Frösche gegen Solaneenalkaloide. Die eventuell eingetretenen Vergiftungserscheinungen sind zum Teil auf Rechnung des Alkohols zu setzen, da die Alkoloidlösungen stets mit 50 %igem Alkokol hergestellt waren.

Da die tötliche Dosis des Fluidextraktes ca. 0,1 = 0,1 g Wurzel beträgt und nach der Gesamtalkaloidbestimmung (0,376 %) somit nur 0,00037 g Alkaloid darin enthalten sind, so kann der Tod nicht durch die Tropeine bedingt sein, sondern muß auf andere Substanzen zurückgeführt werden.

f) Verlauf und pathologisch-anatomisches Bild der Vergiftung am Frosch. Zur Gewinnung eines genaueren Bildes der Vergiftungserscheinungen erhielten mehrere Frösche dieselbe

letale Dosis injiziert. Alle lieferten ein übereinstimmendes Resultat. Die Tiere, die sofort nach der Injektion sehr lebhaften Bewegungsdrang zeigten (Alkokol?), erschienen nach etwa zehn Minuten wieder ruhig. Regelmässig bildete sich nun nach ungefähr einer halben Stunde neuerdings lebhafte Unruhe aus, insbesondere wurde die Atmung sehr beschleunigt und schließlich sehr angestrengt; der Rachen war weit geöffnet. Bei einzelnen Tieren war zu beobachten, dass hellrote Blutstropfen durch die unverletzte Epidermis, an Nase und Rücken ausgetreten waren. Die Tiere hielten sich auf den vorderen Extremitäten hoch aufgerichtet, instinktiv gegen den gelüfteten Schalenrand zu, machten dann wieder einzelne krampfartige Sprünge und kehrten nun von neuem in ihre frühere Stellung zurück. Auf das Erregungsstadium folgte allmählich allgemeine Lähmung, unter deren Zeichen die Tiere dann zugrunde gingen.

Am Rücken zeigte die Haut dieser vergifteten Tiere besonders in den abhängigen Partien stark rötliche Imbibition, während das Pigment der zum Teil stark pigmentierten Frösche fast völlig an diesen Stellen verschwunden war. Aus dem Rachen quoll reichlich glasiger mit Luftblasen durchsetzter Schleim, in den einzelne blutige Streifen eingelagert waren. Bei Durchschneidung der Haut floss aus den subkutanen Lymphräumen reichlich klare seröse Ödemflüssigkeit. Die Kapillaren der Haut erschienen auffallend weit und waren besonders in den abhängigen Partien stark mit hellrotem Blut gefüllt, wodurch offenbar die eigentümliche rote Zeichnung hervorgerufen wurde. Das Herz war sehr schlaff, die Lunge hellrot und stark gebläht. Im Rachen, im Ösophagus und in dem stark erweiterten Magen fanden sich bis zu 5 ccm des erwähnten Schleimes. Die Gefässe des Magens zeigten eine starke Hyperämie; der Rachen war durch diffuse Hämorrhagien dunkelrot gefärbt. Das Aussehen der Leberoberfläche war matt mit einem Stich ins grünliche.

Bei der histologischen Untersuchung der einzelnen Gewebe stellte sich heraus, dass die inneren Organe gegenüber der Haut verhältnismässig reich waren an dunkel- bis schwarzbraunem Pigment, während sich die Blutkapillaren der Haut mit dicht zusammengedrängten weissen und roten Blutkörperchen gefüllt zeigten. Die letzteren waren an einzelnen Stellen auch ausserhalb der Gefässe zu entdecken, ohne dass eine Schädigung der Gefässwand vorhanden war. Umgekehrt waren die grösseren Gefässe der innern Organe vielfach vollständig blutleer. Das Pigment fand sich in geringen Mengen zwischen den quergestreiften Muskelfibrillen, unter dem Perikard und Endokard des Herzens und zwar hauptsächlich im Bereiche des Vorhofs und des Venensinus, ferner unter der Adventitia der Gefässe, in der Umgebung des Nervengewebes, in der Lunge, in der Submucosa des Magens und des Darmes, in den Genitalien; besonders reichlich und zum Teil in grösseren Schollen war es endlich in der Leber und in der Milz aufgespeichert. Wenn auch die beiden zuletztgenannten Organe nach Gaupp (Anatomie des Frosches) bei gefangenen und hungernden Fröschen — und um einen solchen handelte es sich hier — schon normalerweise Pigment in ihrem Gewebe anhäufen, so musste dennoch bei Berücksichtigung der Menge des angesammelten Pigmentes und in Anbetracht, dass auch die anderen Organe und Gewebe Veränderungen im Pigmentgehalt aufwiesen, ein pathologischer Zustand, hervorgerufen durch die toxische Wirkung des Mandragoragiftes, angenommen werden.

g) Versuche zur Isolierung und Charakterisierung des auf Frösche stark giftigen Körpers. Die nächste Aufgabe war nun, den Giftkörper, der, wie bereits betont, den Tropeinen nicht zuzuzählen ist, zu isolieren.

1. Isolierung aus dem Fluidextrakt. 10 ccm Fluidextrakt wurde zunächst, wie früher, mit Alkohol gefällt, abfiltriert, das Filtrat im Wasserbade eingeengt und mit Wasser

gefällt, wobei Stoffe ausfielen, die vom Filter zurückgehalten wurden, während die als Emulsion vorhandenen ölartigen Stoffe dasselbe passierten. Das Filtrat wurde dann in einem Scheidetrichter mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wurde nun von der wässerig-alkoholischen Lösung abgehoben und auf dem Wasserbade abgedampft, wobei eine sich fettig anfühlende, schwach grünlichgelbe Substanz verblieb. Diese wurde dann, entsprechend der ursprünglichen Extraktmenge, in 10 ccm 5%igem Alkohol aufgenommen. Der wässerige Anteil wurde ebenfalls bis auf 10 ccm eingeengt.

Von der aus dem Ätherrückstand resultierenden Lösung wurden injiziert:

Versuch XV. 5 Uhr nachmittags.

Frosch (35 g ♂) — 0,2 ccm.

Zeigt die typischen Erscheinungen, erholt sich jedoch rasch.

Versuch XVI. 5 Uhr nachmittags.

Von der wässerig-alkoholischen Lösung wurden injiziert:

Frosch (30 g ♀) — 0,2 ccm.

Zeigt am nächsten Morgen an der Injektionsstelle eine linsengrosse Verfärbung, sonst vollständig munter und ohne pathologischen Befund. In der wässerig-alkoholischen Substanz waren also nur Spuren des wirksamen Prinzips zurückgeblieben. Es hätte also, entsprechend den früheren Resultaten, Versuch XV tödlich verlaufen müssen, zumal es sich um ein kleines Tier handelte; offenbar waren aber bei der Trennung Teile der toxischen Substanz mit in den Niederschlag übergegangen. Die Filterrückstände wurden daher in 10 ccm 50%igem Alkohol gelöst und injiziert:

Versuch XVII. 3 Uhr nachmittags.

Frosch (28 g ♂) — 0,3 ccm.

Das Tier zeigt ebenfalls die bekannten Erscheinungen, erholt sich jedoch über Nacht. Nachdem in analoger Weise wie bisher Äther zur Isolierung verwandt wurde, wurden nun, um

eine vollkommenere, womöglich quantitative Trennung herbeizuführen, Versuche mit Chloroform, Aceton, Petroläther und Toluol ausgeführt. Waren mit diesen Agentien auch keine günstigeren Resultate zu erlangen als mit Äther, so konnte doch aus der Art der Lösungsmittel auf einen fett- oder lipoidartigen Charakter der Substanz geschlossen werden. Wenn es somit auch nicht gelingt, den toxischen Bestandteil durch Ausschüttelung mit Äther, Chloroform etc. quantitativ zu erhalten, so ist doch eine weitgehende Isolierung hierdurch möglich.

2. Hitzebeständigkeit. Zur Frage, inwieweit das wirksame Prinzip hitzebeständig ist, wurden von dem zu Versuch XV verwendeten Extrakt mehrere Kubikzentimeter im Reagensrohr über der offenen Bunsenflamme 5 Minuten lang erhitzt und im Sieden erhalten. Der durch das Kochen eingetretene Verlust an Lösungsmittel wurde wieder ersetzt und die Lösung am Frosch geprüft.

Versuch XVIII. 4 Uhr nachmittags.

Frosch (45 g ♀) — 0,1 ccm.

Das Tier zeigt bald das charakteristische Verhalten und ist am nächsten Morgen tot. Es war also die Substanz trotz der starken Siedehitze weder zerstört noch geschädigt worden.

Festsetzung der toxischen Dosis des aus dem Fluidextrakt isolierten Körpers. Von diesem aus dem Fluidextrakt isolierten Körper wurden 0,02 g bei 100° getrocknet, bis schliesslich bei einer dreimaligen Wägung das Gewicht konstant bei 0,012 g stehen blieb. Da die Ausbeute aus 100 g Fluidextrakt 0,3349 g betrug, ist sein Gehalt an dieser isolierten Substanz in trockener Form $\frac{0{,}3349 \cdot 1{,}2}{2} = 0{,}20\,\%$. Es mussten also nach den früheren Versuchen noch 0,0002 g eine tödliche Wirkung herbeiführen, was folgender Versuch bestätigte.

Versuch XIX. 9 Uhr vormittags.

0,01 Trockenextrakt in 10 ccm 50%igem Alkohol gelöst.

Frosch (50 g ♀) injiziert 0,2 ccm (= 0,0002 g Extrakt).

Das Tier zeigt bald schwere Erscheinungen und ist nachmittags 2 Uhr mit allen charakteristischen Zeichen, besonders blutigem Schleim im Rachen, tot.

Versuch XX. 2 Uhr nachmittags.

Mit gleicher Lösung injiziert wie voriger Frosch.

Frosch (43 g ♀) — 0,15 ccm.

Zeigt bald schwere Erscheinungen, abends Blutaustritt, blutigen Schleim etc., erholt sich jedoch bis zum nächsten Morgen. Die niedrigste tödliche Dosis des aus dem Fluidextrakt isolierten Körpers für Frösche ist somit 0,0002 g.

3. Isolierung der toxischen Substanz in der von Prof. Dr. Buscalioni zur Verfügung gestellten Wurzel. In gleicher Weise wurde auch die Gesamtmenge des aus den 3 kg getrockneter Wurzel gewonnenen alkoholischen Auszuges verarbeitet. Die aus etwa 10 l bestehende Extraktmenge wurde zunächst im Vacuum bei 22° solange abdestilliert, bis in der Destillierblase schliesslich nur noch eine dickflüssige, dunkelbraune Masse zurückblieb, die noch eine Reihe für die Untersuchung indifferenter Extraktivstoffe enthielt. Zur Reinigung von diesen Stoffen wurde der Destillationsrückstand auf dem Wasserbade bis zur zähen Extraktdicke eingedampft und nun mit Wasser behandelt, da nach den früheren Erfahrungen der wirksame Körper nicht in dieses überging. Die indifferente wässerige Lösung wurde abfiltriert und der Filterrückstand in Alkohol gelöst, von neuem eingedampft, der Rückstand mit Quarzsand und Äther ausgeknetet und das Ätherfiltrat verdampft, wobei schliesslich 32 g dickflüssigen braunen Extraktes gewonnen wurden. Leider war es trotz aller Bemühungen nicht möglich, dieses noch weiter zu reinigen.

Prüfung dieses aus der Wurzel isolierten Körpers auf Toxizität. Zu diesem Zwecke wurde eine Probe des isolierten Körpers im Thermostaten getrocknet und hievon eine 10%ige Lösung hergestellt.

Versuch XXI. 11 Uhr vormittags.

Frosch (43 g ♀) injiziert 0,1 ccm (= 0,01 isolierter Substanz).

Nachmittags tot mit den typischen Erscheinungen.

Die Lösung wurde nun auf das zehnfache verdünnt und injiziert.

Versuch XXII. 3 Uhr nachmittags.

Frosch (38 g ♀) — 0,1 ccm (= 0,001 isolierter Substanz).

Zeigt die bekannten Erscheinungen, erholt sich jedoch bis zum nächsten Morgen.

Versuch XXIII. 3 Uhr nachmittags.

Mit gleicher Lösung wie Versuch XXII injiziert.

Frosch (33 g ♀) — 0,2 ccm (= 0,002 isolierter Substanz).

Am nächsten Morgen tot mit charakteristischen Erscheinungen.

Somit ist die Dosis letalis minima des aus der Wurzel isolierten Körpers = 0,002.

Vergleicht man die letzten drei Versuche mit den früheren, so findet man, dass die Isolierung aus dem Fluidextrakt einen Körper lieferte, der zehnmal so giftig war als der von mir selbst aus der Wurzel gewonnene. Die dunklere Farbe des Körpers der zweiten Isolierung und seine prächtige äusserst intensive Fluorescenz in Alkohol liessen darauf schliessen, dass in den hiezu in Verwendung gekommenen Wurzeln viel mehr andere, die gleichen Lösungsbedingungen zeigende, aber nicht giftige Nebenstoffe vorhanden waren, als in dem Herrn Dr. Winkel zur Bereitung seines Fluidextraktes dienenden Material. Die Fluorescenz dürfte von starken Beimengungen von Chlorophyll herrühren. Für dieses unterschiedliche Verhalten dürfte vor allem die verschiedene Einsammlungszeit, vielleicht auch der Standort in Frage kommen. Im ersten Falle handelte es

sich um Wurzeln, die im Herbst oder Winter gesammelt waren, während die zuletzt verarbeiteten um Pfingsten gesammelt wurden, also zu einer Jahreszeit, zu der sich die Pflanzen besonders in dem warmen Sizilien schon in Vegetation befunden haben dürften.

Bei der unter diesen Umständen zu erwartenden geringen Ausbeute an wirksamer Substanz und da ferner bei weiteren Trennungsversuchen nochmalige Substanzverluste unvermeidlich waren, musste leider von der beabsichtigten chemischen Isolierung Abstand genommen werden, zumal ein Teil des Extraktes zu Versuchen an Warmblütlern Verwendung finden sollte.

Die in den Vordergrund der Vergiftungserscheinungen tretende hämorrhagische Diathese drängte zu einem Vergleich mit Tänienintoxikationen, die Talquist und seine Mitarbeiter auf Ölsäure zurückführten. Es lag daher der Gedanke nahe, dass auch in meinen Versuchen die Ölsäure das wirksame Prinzip sei, weshalb ich mich zu einem Kontrollversuch mit dieser Substanz entschloss. Zwar erwies sich die Ölsäure als stark giftig für Frösche (0,015 g wirkten tödlich auf einen Frosch von 50 g), aber die pathologischen Veränderungen hatten keinerlei Ähnlichkeit mit den früheren Erscheinungen.

Ebenso wurde die im Thoms'schen Laboratorium in Berlin von Wentzel aus Mandragorawurzel isolierte Myristinsäure geprüft, rief jedoch keine irgendwie nachweisbare Schädigung des Versuchsfrosches herbei.

Toxizität der aus der Wurzel isolierten Substanz nach der Neutralisation. Durch die bisherigen Untersuchungen war nun festgestellt, dass das wirksame Argens ein fettartiger oder ähnlicher Körper war. Um zu entscheiden, ob die wirksame Substanz eine freie Säure oder ein Ester sei, wurden nun Proben der Substanz neutralisiert und verseift und die Ätherauszüge am Frosch geprüft.

Bei der Säurezahlbestimmung wurden für 1 g Substanz 10,9 ccm $\frac{n}{10}$ Kalilauge verbraucht. Es entspricht dies einer Säurezahl von 61,2.

Von diesem neutralisierten Gemenge wurde die Hälfte (= 0,5 g des isolierten Körpers) mit Äther ausgeschüttelt, der Äther verdunstet und von dem Rückstand eine Lösung 0,005 : 1 mit 50%igem Alkohol hergestellt. Hievon wurden injiziert:

Versuch XXIV. 4 Uhr nachmittags.

Frosch (29 g ♂) 0,5 ccm (= 0,0025 g Extrakt).

Zeigt am folgenden Tag zwar die charakteristischen Erscheinungen, hat sich aber offenbar erholt. Die Neutralisierung führte nur zu einer unbedeutenden Abnahme der Toxizität.

Toxizität nach der Verseifung. Zur Feststellung der Verseifungszahl wurde 1 g Substanz mit Alkohol verdünnt und mit 10 ccm $\frac{n}{2}$ Kalilauge am Rückflusskühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit $\frac{n}{2}$ Salzsäure zurücktitriert. Hiebei wurden 4,3 ccm Säure verbraucht. Es waren also 5,7 ccm $\frac{n}{10}$ Lauge zur Verseifung gebraucht worden. Es entspricht dies einer Verseifungszahl von 160.

Die Esterzahl (= Verseifungszahl — Säurezahl) beträgt somit 160 — 61,2 = 98,8. Das verseifte Extrakt wurde nun im Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherauszug verdunstet und der Rückstand in 10 ccm Alkohol aufgenommen. Hievon wurden injiziert:

Versuch XXV. 5 Uhr nachmittags.

Frosch (27 g ♂) — 0,5 ccm (= 0,05 g Substanz).

Am folgenden Tage tot mit den typischen Erscheinungen im Rachen, an der Haut war nur ein stärkeres Verblassen festzustellen.

Aus dem letzten Versuche geht hervor, dass die Toxizität auch durch Verseifen nicht aufgehoben wurde.

Toxizität auf Warmblütler. Zu den Versuchen am Warmblütler sollten nun, um Extrakt zu sparen, zunächst Mäuse Verwendung finden; es stellte sich aber leider heraus, dass die Tiere auch an den zur Lösung des wirksamen Stoffes notwendigen Mengen reinen Alkohols zu Grunde gingen, weshalb zu Meerschweinchen übergegangen werden musste.

Zur Injektion wurde verwendet die aus der von Herrn Prof. Buscalioni gelieferten Wurzel gewonnene Substanz (tödliche Menge für einen Frosch 0,002 g).

Versuch I. 10 Uhr vormittags.

Meerschweinchen (230 g ♂) injiziert mit 0,023 g subkutan in 0,5 ccm 50%igem Alkohol.

Erscheint anfangs etwas müde, erholt sich jedoch bald wieder.

4 1/2 Uhr nachmittags nochmals injiziert 0,05 g in 0,5 ccm 50%igem Alkohol. Sitzt zunächst wieder ruhig da und sträubt die Haare zu Berg, am nächsten Morgen jedoch erholt, deshalb nochmals injiziert mit 0,2 ccm gelöst in 0,5 ccm Alkohol absolut.

Nach drei Tagen hat das Tier 30 g abgenommen, sieht heruntergekommen aus, frisst nicht; an der Injektionsstelle ein nekrotisierendes Infiltrat. Neuerdings Injektion von 0,5 g gelöst in 0,5 ccm Alkohol.

Morgens 9 Uhr des folgenden Tages sitzt das Tier zusammengekauert im Käfig. Um 10 Uhr liegt es mit klonischen Zuckungen auf der Seite. Atmung und besonders die Herzaktion sind stark beschleunigt. Da das Tier im Verenden ist, wird die Jugularis eröffnet, etwas Blut aufgefangen und zentrifugiert. Es zeigt sich nur eine bedeutungslose Hämolyse.

Die Sektion ergibt ein subkutanes Depot an den Injektionsstellen, das Gewebe erscheint sulzig, ödematös. An dem der

ersten Injektionsstelle gegenüberliegenden Peritoneum und den anliegenden Darmschlingen sind endzündliche Reizerscheinungen vorhanden. Die Blase ist prall gefüllt, der Harn enthält kein Eiweiss. An den Nieren, dem Herz, der Lunge sind keinerlei Veränderungen zu beobachten.

Versuch II. 11 Uhr vormittags.

Meerschweinchen (220 g ♀). Injiziert 0,6 g desselben Körpers.

Nachmittags sitzt das Tier zusammengekauert im Käfig, macht einen kranken Eindruck, ist am nächsten Tag jedoch sichtlich erholt und frisst wieder. An der Injektionsstelle entsteht eine kleine Infiltration. Das Tier bleibt jedoch weitere 14 Tage vollständig wohl und frisst.

Wenn auch das erste Tier am fünften Tag infolge lokaler Entzündung und dadurch bedingter peritonitischer Reizung zu Grunde ging, so ergibt sich doch aus den beiden Versuchen, dass der für Frösche so stark toxische Körper auf Meerschweinchen subkutan keine analoge Wirkung ausübt, wie dies besonders das zweite Tier zeigt, das 14 Tage nach der Injektion sich vollständig wohl befindet. Es scheint vielmehr, dass das Extrakt nur wenig und sehr langsam resorbiert wird und so die subkutanen und lokalen Nekrosen veranlasst. Ob und wie weit die sulzig-ödematöse Beschaffenheit der die Injektionsstellen umgebenden Gewebe auf die Extraktwirkung zurückzuführen ist, lässt sich nicht entscheiden.

Bei den folgenden Versuchen wurden nun Kaninchen verwandt, die zum Teil mit der stärker, zum Teil mit der schwächer wirkenden Substanz injiziert wurden.

Versuch III. 6 Uhr nachmittags.

Kaninchen 1000 g injiziert mit 0.007 g des aus Winkel'schem Fluidextrakt gewonnenen Körpers (tötliche Dosis für einen Frosch 0,2 mg) in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung, die etwas

Gummi arabicum enthielt, in die Ohrvene injiziert. Am folgenden Tage anscheinend ohne Veränderung befindet sich wohl und frisst. Am dritten Tag wird das Tier nochmals injiziert und zwar mit 12 Substanz mg, die in 3 ccm absolutem Alkohol gelöst und in 25 ccm Ringerlösung suspendiert wurde. Die Injektion wurde intervenös in die Jugularis vorgenommen. Bei der Durchtrennung der Haut fiel auf, dass die Gewebe eine eigentümlich weiche, sulzig ödemotöse Beschaffenheit hatten. Am folgenden Tage befand sich das Tier äusserlich vollständig wohl; beim Versuch Blut zu entnehmen entleerte sich aus dem Ohr seröse Flüssigkeit, kein Blut. Das Gewebe war sehr ödematös. Die Untersuchung des aufgefangenen Urins zeigte keinerlei pathologischen Befund. Das Tier fing nach einigen Tagen wieder an zu fressen und erholte sich vollständig.

Versuch IV. 5 Uhr nachmittags.

Junges Kaninchen (850 g) injiziert mit 0.04 g der gleichen Substanz (tödliche Dosis für Frösche 0,2 mg).

Die Substanz wurde in 2 ccm absolutem Alkohol aufgenommen und in 30 ccm Ringerlösung in die Jugularvene injiziert. Das Tier zeigt während und nach der Operation sogleich erschwerte und äusserst frequente Atmung, ist stark kollabiert, bleibt in jeder beliebigen Lage, die man ihm gibt, liegen. Um 8 Uhr ist die Atmung besser, das Tier erholt sich etwas, ist jedoch am nächsten Morgen tot.

Bei der Sektion erscheinen alle Gewebe ödematös, das subkutane Bindegewebe sehr sulzig. Darm und Magen sind ohne Befund, ebenso die Leber, die Milz erscheint auf dem Schnitt sehr breiig, die Nieren sind ödematös, die Blase ohne Befund, in dem spärlichen aufgefangenen Harn findet sich kein Eiweiss. Im Herzen und in den grossen Gefässen finden sich reichlich Blutgerinsel. Aus den Lungen fliesst beim Einschnitt reichlich lufthaltige Flüssigkeit (Lungenödem). Embolien oder Infarkte sind makroskopisch nicht zu entdecken.

Versuch V. 3 Uhr nachmittags.

Kaninchen 1600 g, 0,03 g Substanz (2 mg tödlich für einen Frosch) wurden in 20 ccm Ringerlösung suspendiert und in die Jugularis injiziert. Die Substanz war nur sehr mangelhaft in der Lösung verteilt, schwamm in zum Teil grossen Kügelchen in der Lösung umher. Das Tier kollabierte schon während des Einlaufes, wobei es zum Atemstillstand kam. In den Käfig gebracht, setzte die Atmung langsam wieder ein und wurde allmählich ziemlich frequent. Das Tier lag ausgestreckt in hoffnungslosem Zustand da, sass jedoch am nächsten Morgen wieder aufrecht im Käfig. Nach vier Tagen fing es wieder an zu fressen und hatte sich vollständig erholt.

Dieser letzte Versuch hatte gezeigt, dass es unmöglich war grössere Dosen dieser Substanz in die Blutbahn zu injizieren, da die schlechte Verteilung zu Embolie, Atemstillstand und damit zum Tode führt. Es wurde daher von weiteren intravenösen Versuchen Abstand genommen und die Wirkung per os geprüft.

Versuch VI. 10 Uhr vormittags.

Kaninchen 1800 g.

2 g Substanz (tödliche Dosis für den Frosch 2 mg) wurden mit 2 g Gummi arabicum emulgiert und mittels Schlundsonde und Spritze in den Magen gebracht.

Das Tier beginnt bald nach der Injektion zu fressen und zeigt keinerlei Störungen.

Versuch VII. 10 Uhr vormittags.

Kaninchen 3700 g.

Injiziert per os 0,2 g Substanz (tödliche Dosis für Frösche 0,2 mg) mit Gummi arabicum und Wasser emulgiert.

Zeigt keinerlei Veränderung, befindet sich vollständig wohl und frisst. Deshalb werden dem Tier neuerdings 0,02 g der gleichen Substanz mit 1 g Gummi arabicum emulgiert subkutan in die Bauchgegend injiziert.

Das Tier befindet sich zunächst subjektiv wohl und frisst. An der Injektionsstelle entwickelt sich allmählich eine immer grösser werdende Nekrose der Haut und des Unterhautzellgewebes, die schliesslich eine doppelt handtellergrosse Ausdehnung annimmt und an der das Tier zugrunde geht.

Vergleichen wir nun die Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen, so finden wir überall die sulzig ödematöse Durchtränkung der Gewebe, besonders des Unterhautzellgewebes und lokale Nekrosen an der Injektionsstelle, die regelmässig in Erscheinung tritt. Per os eingeführt zeigte die Substanz am Kaninchen keinerlei Veränderung.

Zum Schlusse möge noch Erwähnung finden, dass einer Katze zwei Tropfen, entsprechend 0,009 g wirksamer Substanz in den Bindehautsack gebracht wurden, die, abgesehen von einer geringen Reizung der Gefässe keine Wirkung hervorrief. Die Pupillen reagierten prompt auf Lichteinfall, ein neuer Beweis dafür, dass die von mir isolierte Substanz frei war von den Alkaloiden der Atropingruppe.

Leider mussten nun hier die Versuche wegen Materialmangels abgebrochen werden.

Überblicken wir nun die Einzelheiten der angestellten Versuche, so geht daraus hervor:

1. Die Mandragorawurzel enthält neben den für die Solaneen charakteristischen Alkaloiden (0.376% Gesamtalkaloide) einen Stoff, der für Frösche bei subkutaner Injektion stark giftig ist (0,1 ccm eines Fluidextraktes ist die Dosis letalis minima).

2. Dass diese stark giftige Wirkung nicht von dem Alkaloidgehalt herrühren kann, geht aus den Kontrollversuchen mit reinem Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin hervor, für welche Frösche weitgehend unempfindlich sind.

3. Der für Frösche stark giftige Stoff ist wasserunlöslich, leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Toluol und Petroläther.

Weiterhin ist er gegen Hitze wenig empfindlich und wirkt kaum abgeschwächt nach Verseifung.

4. Die Wirkung auf Frösche besteht vor allem in starker hämorrhagischer Diathese der Rachenschleimhaut (blutiger Schleim), Hämorrhagien unter der Haut besonders an der Injektionsstelle und Pigmentschwund.

5. Der nach Möglichkeit isolierte toxische Körper wirkt für Frösche eben noch tödlich in Mengen von 0,0002 g.

6. Auf Warmblütler konnten bei subkutaner Injektion charakteristische Allgemeinerscheinungen nicht hervorgerufen werden. Es zeigten sich nur stark ödematöse und entzündliche Veränderungen an der Injektionsstelle, die bis zur Nekrose fortschritten.

Es ist mir eine angenehme Pflicht dem Herrn Professor Dr. v. Tappeiner und Herrn Professor Dr. Jodlbauer für die Überlassung der Arbeit, für die freundliche Unterstützung und die nützlichen Ratschläge bei der Ausführung derselben meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

Kunkel, Toxikologie.

Kobert, Toxikologie.

Ahrens, Archiv der Pharm. 1889.

„ Chem. Berichte 1890. II.

„ Annalen der Chemie, Bd. 251.

Hesse, Journal für prakt. Chemie, Bd. 64, 1901.

Thoms und Wentzel, Chem. Ber. Ig. 31, 1898, Ig. 34, 1901.

Wentzel, „Über die chem. Bestandteile der Mandragorawurzel", Inaug.-Dissert., Berlin 1900.

Schulz, „Der Alraun", Zeitschrift „Aus der Natur", Juli 1911.

Lebenslauf.

Ich, Karl Schaurer, wurde geboren am 25. Februar 1882 zu Freckenfeld als Sohn des Gastwirtes Heinrich Schaurer. Ich besuchte die Volksschule meiner Heimatgemeinde, später die humanistischen Gymnasien zu Weissenburg i. Els. und Landau i. d. Pfalz. In der 7. Klasse verliess ich das Gymnasium, um mich dem Apothekerberuf zu widmen. Im Juli 1904 bestand ich in Metz die pharmazeutische Zwischenprüfung und konditionierte nun ein Jahr in Stuttgart und Hayingen. Im Oktober 1905 ging ich dann nach Strassburg, um mich für das Abiturientenexamen vorzubereiten, das ich im September 1906 in Mülheim a. d. R. bestand. Gleichzeitig hatte ich mich im Sommersemester 1906 in Strassburg als stud. pharm. immatrikulieren lassen. Nach bestandener Reifeprüfung ging ich nach München, wo ich zunächst mein pharmazeutisches Studium fortsetzte und zu Beginn des Sommersemesters 1906 die pharmazeutische Schlussprüfung bestand. Schon im letzten pharmazeutischen Semester hatte ich mich mit anatomischen Studien beschäftigt, um nach beendetem Examen zum medizinischen Studium überzugehen. Zu Beginn des Wintersemesters 1909/10 bestand ich das medizinische Zwischenexamen und unterzog mich nach weiteren fünf klinischen Semestern am 15. März 1912 in München dem medizinischen Schlussexamen das ich am 11. Mai 1912 beendete.